

(24) X

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/060449 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/505, A61P 9/00**

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**,  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/15324**

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
27. Dezember 2001 (27.12.2001)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
101 04 095.4 31. Januar 2001 (31.01.2001) DE  
101 04 096.2 31. Januar 2001 (31.01.2001) DE  
101 04 097.0 31. Januar 2001 (31.01.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationales Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zwei-Buchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING PYRAZOLO[4,3-D]PYRIMIDINE AND NITRATES OR THIENOPYRIMIDINES AND NITRATES**

(54) Bezeichnung: **PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNG ENTHALTEND PYRAZOLO[4,3-D]PYRIMIDINE UND NITRATE ODER THIENOPYRIMIDINE UND NITRATES**

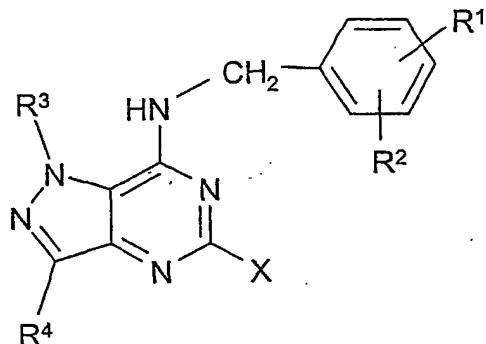
**WO 02/060449 A2**

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical preparation containing at least one phosphodiesterase V inhibitor and at least one nitrate for producing a pharmaceutical for the treatment of angina, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure (CHF), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary heart disease, right ventricular failure, arteriosclerosis, conditions of reduced patency of the heart vessels, peripheral vascular diseases, apoplexy, bronchitis, allergic asthma, chronic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumours, kidney failure and cirrhosis of the liver.

(57) Zusammenfassung: Pharmazeutische Zubereitung enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V -Hemmer und mindestens ein Nitrat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz und Leberzirrhose.

**Pharmazeutische Formulierung enthaltend  
Pyrazolo[4,3-d]pyrimidine und Nitrato o  
Thienopyrimidine und Nitrato**

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V-Hemmer der Formel I



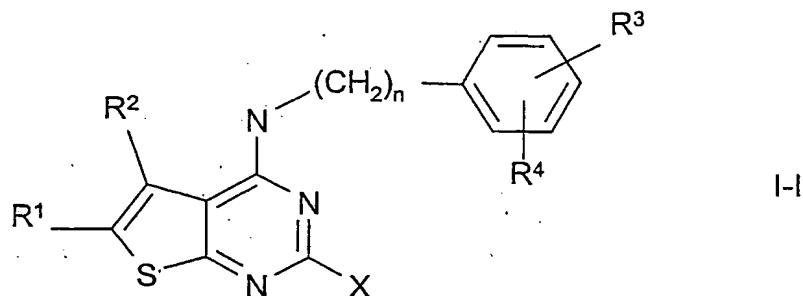
|                     |  |
|---------------------|--|
| worin<br>$R^1, R^2$ | jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,  |
| $R^1$ und $R^2$     | zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,<br>-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -, -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -, -O-CH <sub>2</sub> -O- oder<br>-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-, |
| $R^3, R^4$          | jeweils unabhängig voneinander H oder A,   |
| X                   | einfach durch $R^8$ substituiertes $R^5, R^6$ oder $R^7$ ,   |
| $R^5$               | lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,<br>worin eine oder zwei CH <sub>2</sub> -Gruppen durch -CH=CH-<br>Gruppen, O, S oder SO ersetzt sein können,                                |
| $R^6$               | Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,   |
| $R^7$               | Phenyl oder Phenylmethyl,  |
| $R^8$               | COOH, COOA, CONH <sub>2</sub> , CONHA, CON(A) <sub>2</sub> oder CN,  |
| A                   | Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und   |
| Hal                 | F, Cl, Br oder I   |
| bedeuten,           |  |

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Nitrat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem

5 Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz und Leberzirrhose.

10 Die Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V-Hemmer der Formel I-I

15



20

worin  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal,  
 wobei einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> immer ≠ H ist,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

25

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,

X einfach durch R<sup>7</sup> substituiertes R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup>,

30

R<sup>5</sup> lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin  
 eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen ersetzt  
 sein können, oder

-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,

35

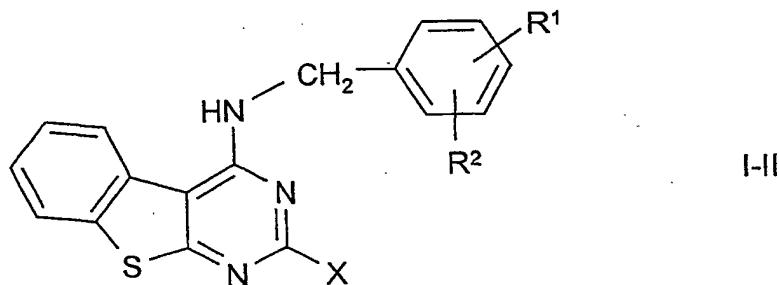
R<sup>6</sup> Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen,

R<sup>7</sup> COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub> oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 m 1 oder 2 und  
 n 0, 1, 2 oder 3  
 5 bedeuten,  
 und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und  
 mindestens ein Nitrat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung  
 von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem  
 10 Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit  
 (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose,  
 Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren  
 vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma,  
 chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel  
 15 Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz und Leberzirrhose.

Die Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V-Hemmer der Formel I-II

20



25

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH oder Hal,

30 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,

X einfach durch R<sup>7</sup> substituiertes R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup>,

R<sup>4</sup> lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

5 R<sup>5</sup> Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,

R<sup>6</sup> Phenyl oder Phenylmethyl,

R<sup>7</sup> COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub> oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I

10 bedeuten,

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Nitrat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz und Leberzirrhose.

25 Pharmazeutische Formulierungen bestehend aus anderen Phosphodiesterase V (PDE V)-Hemmern zusammen mit einem Nitrat sind in der WO 00/15228 beschrieben.

Die bekannte Kontraindikation der Gabe von Nitraten bei gleichzeitiger Einnahme von PDE V – Hemmern bei der Indikation erektiler Dysfunktion ist z.B. in der WO 00/10542 beschrieben. Gleichzeitig wird dort jedoch offenbart, daß Nitrate als antianginöse Mittel verabreicht werden können, obwohl gleichzeitig Phosphodiesterase V – Hemmer zur Behandlung erektiler Dysfunktion eingesetzt werden.

Weiter werden dort pharmazeutische Zubereitungen beschrieben, die sowohl ein Nitrat als auch einen Phosphodiesterasehemmer enthalten, zur Anwendung in der Therapie erektiler Dysfunktion und/oder in der Therapie

von Herz- /Kreislauferkrankungen bei gleichzeitigem Vorliegen der jeweils anderen Indikation.

5 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Arzneimittel in Form von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die bessere Eigenschaften besitzen als bekannte, für die gleichen Zwecke verwendbare Arzneimittel.

10 Diese Aufgabe wurde durch das Auffinden der neuen Zubereitung gelöst.

15 Die Verbindungen der Formel I, I-I und I-II und ihre Salze zeigen bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibierung der cGMP-Phosphodiesterase (PDE V).

20 15 Chinazoline mit cGMP-Phosphodiesterase hemmender Aktivität sind z.B. in J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) und ibid. 37, 2106 (1994) beschrieben.

25 20 Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I, I-I und I-II kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z.B in der WO 93/06104 beschrieben sind.

30 25 Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für cGMP- und cAMP- Phosphodiesterase wird durch die Ermittlung ihrer  $IC_{50}$ -Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50 %ige Inhibierung der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

35 30 Zur Durchführung der Bestimmungen können nach bekannten Methoden isolierte Enzyme verwendet werden (z.B. W.J. Thompson et al., Biochem. 1971, 10, 311). Zur Durchführung der Versuche kann eine modifizierte "batch"-Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) angewendet werden.

35 Die Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der Herzinsuffizienz und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen (erektil Dysfunktion).

Die Verwendung von substituierten Pyrazolopyrimidinonen zur Behandlung von Impotenz ist z.B. in der WO 94/28902 beschrieben.

5 Die Verbindungen sind wirksam als Inhibitoren der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen.

Diese biologische Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, 1310-1315 (1993) beschrieben wird.

10 Die Inhibierung der Kontraktion, zeigt die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie und/oder Behandlung von Potenzstörungen.

15 Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen insbesondere zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck kann nachgewiesen werden, wie von E. Braunwald beschrieben in Heart Disease 5<sup>th</sup> edition, WB Saunders Company, 1997, chapter 6: Cardiac catheterization 177-200.

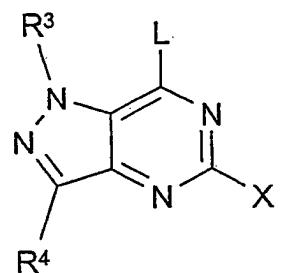
20 Die Verbindungen der Formel I, I-I und I-II können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

#### Verbindungen der Formel I:

25 Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salze werden durch ein Verfahren hergestellt,

30 dadurch gekennzeichnet, daß man  
a) eine Verbindung der Formel II

5



II

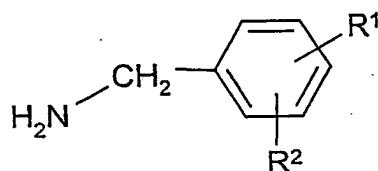
worin

10

 $R^3$ ,  $R^4$  und X die angegebenen Bedeutungen haben,15 und L Cl, Br, OH,  $SCH_3$  oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

20 mit einer Verbindung der Formel III

15



III

20

worin

25  $R^1$  und  $R^2$  die angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

25

oder

30 b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man z.B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyanogruppe umwandelt

35 und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

35

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

5

Vor- und nachstehend haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , X und L die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

10

A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl.

15

X bedeutet einen einfach durch  $R^7$  substituierten  $R^5$ -,  $R^6$ - oder  $R^7$ -Rest.

20

$R^5$  bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylenrest mit 1-10 C-Atomen, wobei der Alkylenrest vorzugsweise z.B. Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutylen, sek.-Butylen, Pentylen, 1-, 2- oder 3-Methylbutylen, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropylen, 1-Ethylpropylen, Hexylen, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentylen, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutylen, 1- oder 2-Ethylbutylen, 1-Ethyl-1-methylpropylen, 1-Ethyl-2-methylpropylen, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropylen, lineares oder verzweigtes Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen bedeutet.

25

$R^5$  bedeutet ferner z.B. But-2-en-ylen oder Hex-3-en-ylen.

Vorzugsweise kann eine  $CH_2$ -Gruppe in  $R^5$  durch Sauerstoff ersetzt sein. Ganz besonders bevorzugt ist Ethylen, Propylen, Butylen oder  $CH_2-O-CH_2$ .

30

$R^6$  bedeutet Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen, vorzugsweise z.B. Cyclopentylmethylen, Cyclohexylmethylen, Cyclohexylethylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen.

$R^6$  bedeutet auch Cycloalkyl mit vorzugsweise mit 5-7 C-Atomen. Cycloalkyl bedeutet z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

35

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

5 Die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, OH, F, Cl, Br oder I oder zusammen Alkylen, wie z.B. Propylen, Butylen oder Pentylen, ferner Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z.B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

Der Rest R<sup>8</sup> bedeutet vorzugsweise z.B. COOH, COOA wie z.B. COOCH<sub>3</sub> oder COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CONH<sub>2</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub> oder CN, insbesondere aber COOH oder COOA.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

20 Gegenstand der Erfindung sind insbesondere solche pharmazeutischen Formulierungen enthaltend ein Nitrat und mindestens eine Verbindung der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis If ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

25 in Ia X durch  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOA}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONA}_2$ ,  $\text{CONHA}$  oder  
 $\text{CN}$  substituiertes  $\text{R}^5$ , Phenyl oder Phenylmethyl  
bedeutet;

30 in Ib  $R^1$  und  $R^2$  zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  
 $-O-CH_2-O$  oder  $-O-CH_2-CH_2-O$ ,  
X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder  
CN substituiertes  $R^5$ , Phenyl oder Phenylmethyl  
bedeuten;

|    |       |                 |   |
|----|-------|-----------------|---|
|    | in Ic | $R^1, R^2$      | jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,   |
|    |       | $R^1$ und $R^2$ | zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -, -O-CH <sub>2</sub> -O- oder -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O,  |
| 5  |       | X               | durch COOH, COOA, CONH <sub>2</sub> , CONA <sub>2</sub> , CONHA oder CN substituiertes $R^5$ , Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;                   |
|    | in Id | $R^1, R^2$      | jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,   |
| 10 |       | $R^1$ und $R^2$ | zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -, -O-CH <sub>2</sub> -O- oder -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-, |
|    |       | X               | einfach durch $R^8$ substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,  |
| 15 |       | $R^3$           | Alkyl mit 1-6 C-Atomen,   |
|    |       | $R^4$           | Alkyl mit 1-6 C-Atomen,   |
|    |       | $R^8$           | COOH oder COOA,   |
|    |       | A               | Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,   |
| 20 |       | Hal             | F, Cl, Br oder I bedeuten;  |
|    | in Ie | $R^1, R^2$      | jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,   |
|    |       | $R^1$ und $R^2$ | zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -, -O-CH <sub>2</sub> -O- oder -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-, |
| 25 |       | $R^3$           | Alkyl mit 1-6 C-Atomen,   |
|    |       | $R^4$           | Alkyl mit 1-6 C-Atomen,   |
|    |       | X               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2-5</sub> -R <sup>8</sup> , 4-R <sup>8</sup> -Cyclohexyl, 4-R <sup>8</sup> -Phenyl oder 4-(R <sup>8</sup> -Methyl)-phenyl. |
| 30 | in If | $R^1, R^2$      | jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,   |
|    |       | $R^1$ und $R^2$ | zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -, -O-CH <sub>2</sub> -O- oder -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-, |
| 35 |       |                 |   |

|   |       |   |
|---|-------|---|
|   | $R^3$ | Alkyl mit 1-6 C-Atomen,   |
|   | $R^4$ | Alkyl mit 1-6 C-Atomen,   |
|   | X     | $-(CH_2)_{2-5}R^8$ , worin eine $CH_2$ -Gruppe durch O ersetzt sein kann, 4- $R^8$ -Cyclohexyl, 4- $R^8$ -Phenyl oder |
| 5 |       | 4-( $R^8$ -Methyl)-phenyl,  |
|   | $R^8$ | COOH oder COOA.   |

Gegenstand der Erfindung ist vorzugsweise eine Formulierung enthaltend [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure sowie dessen physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und ein Nitrat.  
Bevorzugt ist neben der freien Säure das Ethanolaminsalz.

Bevorzugt sind Nitrate ausgewählt aus der Gruppe Pentaerythritytetra-,  
15 Pentaerythrityltri-, Pentaerythrityl-, Pentaerythritylmononitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat.

Bevorzugt sind besonders Nitrate ausgewählt aus der Gruppe Penta-  
erythritytetranitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat,  
20 ganz besonders bevorzugt ist Pentaerythritytetranitrat.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer  
Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden her-  
gestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-  
25 Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag,  
Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die  
für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann  
man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten  
30 Gebrauch machen.

In den Verbindungen der Formeln II oder III haben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und X die  
angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten  
Bedeutungen.

Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

5

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

10

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

15

Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt.

Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

20

Verbindungen der Formel II können nach literaturbekannten Methoden z.B. aus 4-Amino-3-alkoxycarbonylpyrazolen durch Cyclisierung mit Nitrilen und nachfolgender Umsetzung der Cyclisierungsprodukte mit Phosphoroxychlorid hergestellt werden (analog zu Houben Weyl E9b/2).

25

Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

30

Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

35

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwassertoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder

Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylform-amid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

10 Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umzuwandeln, z.B. indem man einen Ester oder eine Cyangruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert.

15 Estergruppen können z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

20 Carbonsäuren können z.B. mit Thionylchlorid in die entsprechenden Carbonsäurechloride und diese in Carbonsäureamide umgewandelt werden. Durch Wasserabspaltung in bekannter Weise erhält man aus diesen Carbonitrile.

25 Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äqui-valenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

30 So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, ins-besondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

35 Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanol-amin.

Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese 5 Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbe- 10 sondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefel- säuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, 15 Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung 20 der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und mindestens ein Nitrat sowie 25 enthaltend einen oder mehrere Träger- und/oder Hilfsstoffe. Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen geschieht insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei werden die Wirkstoffe zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden. 30 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen 35 Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat,

Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine. Sie können ferner als Nasensprays verabreicht werden.

15 Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

30 Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung der erfindungsgemäßen Formulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

35 Die Bestandteile der neuen pharmazeutischen Zubereitung werden vorzugsweise kombiniert verabreicht. Sie können aber auch einzeln gleichzeitig oder aufeinanderfolgend verabreicht werden.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

5 (a) einer wirksamen Menge an [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure, Ethanolaminsalz

und

(b) einer wirksamen Menge eines Nitrats.

10 Gegenstand der Erfindung ist insbesondere ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure, Ethanolaminsalz

15 und

(b) einer wirksamen Menge eines Nitrats, zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

20

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure, Ethanolaminsalz und des Nitrats gelöst oder in lyophylierter Form vorliegt.

30 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

35

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$

FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)<sup>+</sup>Beispiel 1

5        3 g 3-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-  
propionsäuremethylester und 1,9 g 3-Chlor-4-methoxybenzylamin ("A") in  
50 ml Dimethylformamid (DMF) werden in Gegenwart von Kaliumcarbonat  
12 Stunden bei 60° gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel entfernt  
und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 4,6 g 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-  
10      benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-  
propionsäuremethylester als farbloses Öl.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

15      mit 2-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-  
essigsäuremethylester  
          2-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-  
          pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-essigsäuremethylester.

20      Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin  
          mit 3-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-  
          propionsäuremethylester  
          3-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-  
          pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

30      mit 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-  
buttersäuremethylester  
          4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-  
          pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin  
35

mit 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester

4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester.

5

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 5-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester

10

5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

15

mit 5-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester

5-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester.

20

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 7-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäuremethylester

25

7-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

30

mit 7-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäuremethylester

7-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

35

mit 2-[4-(7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-cyclohex-1-yl]-essigsäuremethylester  
2-[4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester.

5

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

mit 2-[4-(7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl)-cyclohex-1-yl]-essigsäuremethylester

10

2-[4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin

15

mit 3-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester  
3-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester;

20

mit 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester  
4-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäuremethylester;

25

mit 5-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester  
5-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäuremethylester.

30

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

35

mit 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester  
4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester

und durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin  
4-[7-(3,4-methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester.

5      Beispiel 2

4,3 g 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäuremethylester werden in 30 ml  
Tetrahydrofuran (THF) gelöst und nach Zugabe von 10 ml 10 %iger NaOH  
10     8 Stunden bei 60° gerührt. Nach Zugabe von 10 %iger HCl werden die  
ausgefallenen Kristalle abgetrennt und aus Methanol umkristallisiert. Man  
erhält 3,7 g 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure, F. 178°.

15     Durch Eindampfen mit der äquivalenten Menge methanolischer Kalilauge  
erhält man das Kaliumsalz der Säure als amorphes Pulver.

Analog erhält man aus den in Beispiel 1 aufgeführten Estern die  
Verbindungen

20     2-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-essigsäure,

25     3-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,

30     4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 152°;

35     4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 172°;

          5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 159°;

5-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, Ethanolamin-Salz, F. 160°;

5      7-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure,

10     7-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure,

15     2-{4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

20     3-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,

25     4-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure,

30     5-[7-Benzylamino-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 185°;

35     Analog erhält man die Verbindungen

      5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-isopropyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, Cyclohexylamin-Salz, F. 148°;

4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-ethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 176°;

5 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-ethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 187°;

4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 206°;

10 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 177°;

15 4-[7-Benzylamino-1-methyl-3-ethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 208°;

4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 250°;

20 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 225°;

4-[7-Benzylamino-1-methyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 201°;

25 5-[7-(4-Methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 160°;

30 5-[7-(3-Methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 141°;

5-[7-(4-Chlor-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 148°;

35 5-[7-(3-Chlor-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure, F. 151°;

Beispiel 3

5 Eine Mischung von 1,8 g 4-[7-Chlor-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylcarbonsäuremethylester ("B") und 1,5 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin in 20 ml N-Methylpyrrolidon wird 4 Stunden auf 110° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2,2 g 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäuremethylester.

10 Analog Beispiel 2 erhält man aus 1,2 g des Esters daraus 1,0 g 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure, Ethanolamin-Salz, F. 139°.

15 Analog Beispiel 1 erhält man aus "B" und 3,4-Methylendioxybenzylamin 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäuremethylester und daraus durch Esterhydrolyse 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure.

20 Analog erhält man die Verbindung 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure, Glucaminsalz, F. 114°

25 und 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure.

Beispiel 4

30 1 Äquivalent 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure und 1,2 Äquivalente Thionylchlorid werden 2 Stunden in Dichlormethan gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und man erhält 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäurechlorid.

35

Man überführt in wässriges Ammoniak, röhrt eine Stunde und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäureamid.

5      Beispiel 5

1 Äquivalent DMF und 1 Äquivalent Oxalylchlorid werden bei 0° in Acetonitril gelöst. Danach wird 1 Äquivalent 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäureamid zugegeben. Es wird eine Stunde nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionitril.

15     Beispiel 6

Analog den Beispielen 1, 2 und 3 erhält man durch Umsetzung der entsprechenden Chlor-pyrimidinderivate mit 3,4-Ethylendioxybenzylamin die nachstehenden Carbonsäuren

20     4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure,

25     3-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,

30     5-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure,

35     7-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure,

40     2-{4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

45     4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure,

4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure,

5       4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure,

10      4-[7-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure.

15      Analog erhält man durch Umsetzung mit 3,4-Dichlorbenzylamin die nachstehenden Verbindungen

20      4-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure, F. 209°;

25      3-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,

30      5-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure,

35      7-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure,

40      2-{4-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

45      4-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure,

50      4-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure,

55      4-[7-(3,4-Dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure.

Analog erhält man durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-ethoxybenzylamin die nachstehenden Verbindungen

5        4-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure,

10      3-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,

15      5-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure,

20      7-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure,

25      2-[4-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

30      4-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure,

35      4-[7-(3-Chlor-4-ethoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure.

Analog erhält man durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-isopropoxybenzylamin die nachstehenden Verbindungen

4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure,

35      3-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-propionsäure,

5-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valeriansäure,

5 7-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-heptansäure,

10 2-{4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

15 4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure,

15 4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure,

4-[7-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-phenylessigsäure.

20 Beispiel 7

Analog den Beispielen 1 und 2 erhält man die Verbindung

25 [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure, Ethanolaminsalz, F. 138°.

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I, 100 g des Nitrats und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg jedes Wirkstoffs.

10

**Beispiel B: Suppositorien**

15

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I, von 20 g eines Nitrats mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg jedes Wirkstoffs.

20

**Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 1 g eines Nitrats, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

**Beispiel D: Salbe**

30

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I, 500 mg eines Nitrats mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

35

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 1 kg eines Nitrats, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat

wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg jedes Wirkstoffs enthält.

**Beispiel F: Dragees**

5

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10 **Beispiel G: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I und 2 kg eines Nitrats werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg jedes Wirkstoffs enthält.

15

**Beispiel H: Ampullen**

20 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I und 1 kg eines Nitrats in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg jedes Wirkstoffs.

**Beispiel I: Inhalations-Spray**

25

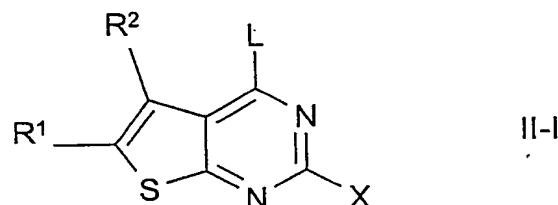
Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I und 14 g eines Nitrats in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprührt werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg jedes Wirkstoffs.

30

**Verbindungen der Formel I-I:**

35 Die Verbindungen der Formel I-I sowie deren Salze werden durch ein Verfahren hergestellt, dadurch gekennzeichnet, daß man

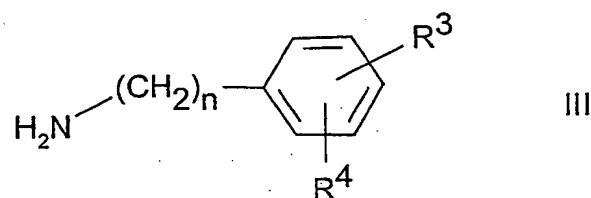
5 a) eine Verbindung der Formel II-I



15 worin

20  $R^1$ ,  $R^2$  und  $X$  die angegebenen Bedeutungen haben,  
und  $L$  Cl, Br, OH,  $SCH_3$  oder eine reaktionsfähige veresterte OH-  
Gruppe bedeutet,

15 mit einer Verbindung der Formel III



worin

$R^3$ ,  $R^4$  und  $n$  die angegebenen Bedeutungen haben,

25 umsetzt,

oder

30 b) in einer Verbindung der Formel I-I einen Rest  $X$  in einen anderen Rest  $X$  umwandelt, indem man z.B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

35 und/oder daß man eine Verbindung der Formel I-I in eines ihrer Salze überführt.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I-I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I-I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungschaft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

5

Vor- und nachstehend haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , X, L und n die bei den Formeln I-I, II-I und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

10

A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl.

15

X bedeutet einen einfach durch  $R^7$  substituierten  $R^5$  oder  $R^6$ -Rest.

20

$R^5$  bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylenrest mit 1-10, vorzugsweise 1-8 C-Atomen, wobei der Alkylenrest vorzugsweise z.B. Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutylen, sek.-Butylen, Pentylen, 1-, 2- oder 3-Methylbutylen, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropylen, 1-Ethylpropylen, Hexylen, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpenten, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutylen, 1- oder 2-Ethylbutylen, 1-Ethyl-1-methylpropylen, 1-Ethyl-2-methylpropylen, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropylen, lineares oder verzweigtes Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen bedeutet.

25

$R^5$  bedeutet ferner z.B. But-2-en-ylen oder Hex-3-en-ylen.

30

$R^6$  bedeutet Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen, vorzugsweise z.B. Cyclopentylmethylen, Cyclohexylmethylen, Cyclohexylethylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen.

35

Von den Resten  $R^1$  und  $R^2$  steht einer vorzugsweise für H, während der andere bevorzugt Propyl oder Butyl, besonders bevorzugt aber Ethyl oder

Methyl bedeutet. Ferner bedeuten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> auch zusammen bevorzugt Propylen, Butylen oder Pentylen.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

5

Die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, OH, Alkyl, F, Cl, Br oder I oder zusammen Alkylen, wie z.B. Propylen, Butylen oder Pentylen, ferner

10

Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethyldioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z.B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

Der Rest R<sup>7</sup> bedeutet vorzugsweise z.B. COOH, COOCH<sub>3</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CONH<sub>2</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub> oder CN.

15

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

20

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere solche pharmazeutischen Formulierungen enthaltend ein Nitrat und mindestens eine Verbindung der Formel I-I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden

25

Teilformeln Ia bis Ie ausgedrückt werden, die der Formel I-I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I-I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30

in Ia X durch COOH oder COOA substituiertes R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> bedeuten;

in Ib R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> immer ≠ H ist,

35

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,

|    |                                       |   |
|----|---------------------------------------|---|
|    | X                                     | durch COOH oder COOA, substituiertes R <sup>5</sup> oder R <sup>6</sup> bedeuten;   |
| 5  | in Ic R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> | jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste R <sup>1</sup> oder R <sup>2</sup> immer ≠ H ist,              |
|    | R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>       | jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,   |
|    | R <sup>3</sup> und R <sup>4</sup>     | zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -, -O-CH <sub>2</sub> -O- oder -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O, |
| 10 | X                                     | durch COOH oder COOA substituiertes R <sup>5</sup> oder R <sup>6</sup> ,  |
|    | n                                     | 1 oder 2  |
|    |                                       | bedeuten;   |
| 15 | in Id R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> | jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R <sup>1</sup> oder R <sup>2</sup> immer ≠ H ist,                         |
|    | R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>     | zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,   |
|    | R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>       | jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,   |
|    | R <sup>3</sup> und R <sup>4</sup>     | zusammen auch -O-CH <sub>2</sub> -O-,   |
| 20 | X                                     | einfach durch R <sup>7</sup> substituiertes R <sup>5</sup> ,  |
|    | R <sup>5</sup>                        | lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, oder   |
|    |                                       | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -,  |
| 25 | R <sup>7</sup>                        | COOH oder COOA,   |
|    | A                                     | Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,   |
|    | Hal                                   | F, Cl, Br oder I,   |
|    | m                                     | 1 und   |
|    | n                                     | 1 oder 2 bedeuten;  |
| 30 | in Ie R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> | jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R <sup>1</sup> oder R <sup>2</sup> immer ≠ H ist,                         |
|    | R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>     | zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,   |
|    | R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>       | jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,   |
| 35 | R <sup>3</sup> und R <sup>4</sup>     | zusammen auch -O-CH <sub>2</sub> -O-,   |

|    |                |  |
|----|----------------|--|
|    | X              | einfach durch R <sup>7</sup> substituiertes R <sup>5</sup> , |
|    | R <sup>5</sup> | lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,<br>oder |
|    |                | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -,           |
| 5  | R <sup>7</sup> | COOH oder COOA,  |
|    | A              | Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,                                  |
|    | Hal            | F, Cl, Br oder I,  |
|    | m              | 1 und  |
| 10 | n              | 1 oder 2 bedeuten.   |

Gegenstand der Erfindung ist vorzugsweise eine Formulierung enthaltend 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure sowie dessen physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Nitrat.  
15 Bevorzugt ist neben der freien Säure das Ethanolaminsalz.

Bevorzugt sind Nitrate ausgewählt aus der Gruppe Pentaerythrittetra-, Pentaerythritltri-, Pentaerythritldi-, Pentaerythritlmononitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat.  
20

Bevorzugt sind besonders Nitrate ausgewählt aus der Gruppe Pentaerythrittetranitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat, ganz besonders bevorzugt ist Pentaerythrittetranitrat.

25 Die Verbindungen der Formel I-I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.  
30

In den Verbindungen der Formeln II-I oder III haben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X und n die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

- 5 Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).
- 10 Die Verbindungen der Formel I-I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II-I mit Verbindungen der Formel III umsetzt.
- 15 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I-I umsetzt.  
Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.
- 20 Die Ausgangsverbindungen der Formel II-I und III sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.  
Verbindungen der Formel II-I können z.B. durch Umsetzung mit  $\text{POCl}_3$  aus Verbindungen erhalten werden, die aus Thiophenderivaten und CN-substituierten Alkylencarbonsäureestern aufgebaut werden (Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)).
- 25 Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II-I mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.
- 30 Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer

organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, 5 Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-10 methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylform-amid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat 15 oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I-I einen Rest X in einen anderen Rest X umzuwandeln, z.B. indem man einen Ester oder eine Cyangruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert. 20 Estergruppen können z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden. Carbonsäuren können z.B. mit Thionylchlorid in die entsprechenden 25 Carbonsäurechloride und diese in Carbonsäureamide umgewandelt werden. Durch Wasserabspaltung in bekannter Weise erhält man aus diesen Carbonitrile.

Eine Säure der Formel I-I kann mit einer Base in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel 30 wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So kann die Säure der Formel I-I mit einer Base (z.B. Natrium- oder 35 Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, ins-

besondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanolamin.

5 Eine Säure der Formel I-I kann mit einer Base in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

10 So kann die Säure der Formel I-I mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

15 Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanolamin.

20 Andererseits kann eine Base der Formel I-I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure,

25

30

35

Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

5 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I-I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und mindestens ein Nitrat sowie enthaltend einen oder mehrere Träger- und/oder Hilfsstoffe.

10 Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen geschieht insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei werden die Wirkstoffe zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

15 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle,

20 Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine. Sie können ferner als Nasensprays verabreicht werden.

30

Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

15 Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung der erfindungsgemäßen Formulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

20 Die Bestandteile der neuen pharmazeutischen Zubereitung werden vorzugsweise kombiniert verabreicht. Sie können aber auch einzeln gleichzeitig oder aufeinanderfolgend verabreicht werden.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

25 (a) einer wirksamen Menge an 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz und

30 (b) einer wirksamen Menge eines Prostaglandins oder Prostaglandin-derivates.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

35 (a) einer wirksamen Menge an 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz

und

(b) einer wirksamen Menge eines Nitrats,  
zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem  
Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit  
(COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

5

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons,  
individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate  
Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an 5-[4-(3-  
10 Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz und des Nitrats gelöst oder  
in lyophylisierter Form vorliegt.

10

15

20

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den  
nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls  
erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des  
Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit  
Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase  
über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an  
Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$   
FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$

25

### Beispiel 1

30

35

1,9 g 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
propionsäuremethylester [erhältlich durch Cyclisierung von 2-Amino-  
4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-3-carbonsäuremethylester mit 3-  
Cyanpropionsäuremethylester und nachfolgender Chlorierung mit  
Phosphorochlorid/Dimethylamin] und 2,3 g 3-Chlor-4-methoxybenzylamin  
("A") in 20 ml N-Methylpyrrolidon werden 5 Stunden bei 110° gerührt. Das  
Lösungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2,6 g  
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[  
2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester als farbloses Öl.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

5 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

10 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 3-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

15 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 3-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

20 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 3-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

25 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 3-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

30 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

mit 2-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-essigsäuremethylester

35 2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin mit 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

5 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

10 mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

10 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

15 mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

15 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

20 mit 3-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

20 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

25 mit 3-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

25 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

30 mit 3-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

30 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

35 mit 3-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

35 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

5 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

10 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

15 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

20 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

25 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

30 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

mit 4-(4,6-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

35 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

5        4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

10       4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

15       4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

20       4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

25       4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester  
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-

30       pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

mit 4-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester  
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester.

35

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 5-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
5 [4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
10 [4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
15 [4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
20 [4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
25 [4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
30 [4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
35 [4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

mit 5-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
5  
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
10  
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
15  
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
20  
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
25  
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
30  
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 5-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
35  
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 7-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
5 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
10 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
15 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
20 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
25 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
30 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
35 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

mit 7-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester

5 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester

10 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester

15 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester

20 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester

25 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester

30 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-

35 pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 2-[4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester

5 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester;

10 mit 2-[4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester

10 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester;

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

15 mit 2-[4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester

20 2-[4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin

25 mit 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

30 3-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester;

35 mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

35 4-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester;

35 mit 5-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester

5-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester;

5 mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure-methylester

4-[4-Benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

10 mit 5-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäure-methylester

5-[4-Benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

### Beispiel 2

15

2,2 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester wird in 20 ml Ethylenglycolmonomethylether gelöst und nach Zugabe von 10 ml 32 %iger NaOH 5 Stunden bei 110° gerührt. Nach Zugabe von 20 %iger HCl wird mit Dichlormethan extrahiert. Durch Zugabe von Petrolether erhält man 2,0 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, F. 229°. Die ausgefallenen Kristalle werden in 30 ml Isopropanol gelöst und mit 0,5 g Ethanolamin versetzt. Nach Kristallisation erhält man 1,35 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 135°.

Analog erhält man aus den unter Beispiel 1 aufgeführten Estern die nachstehenden Carbonsäuren:

30

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

35

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

5 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

10 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

15 2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure, Ethanolaminsalz, F. 126°;

20 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

25 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

30 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

35 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

5       4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

10      4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

15      4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 142°;

20      4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

25      4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 170°;

30      4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

35      4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 114°;

40      4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

45      4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

50      4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 170°;

4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

5 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

10 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

15 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F. 165°; Ethanolaminsalz, F. 112°;

20 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

25 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 156°;

30 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

35 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

40 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

45 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

50 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

55 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

60 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

65 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

70 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

75 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

80 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

85 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

90 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

95 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

5 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 167°;

10 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

15 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

20 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure, Ethanolaminsalz, F. 130°;

25 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

30 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

35 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

5 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure, Ethanolaminsalz, F. 137°;

10 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

15 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

20 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

25 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

30 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

35 2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl}-essigsäure;

30 2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl}-essigsäure;

35 2-{4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl}-essigsäure;

35 3-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 126°;

4-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 133°;

5 5-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 135°;

4-[4-Benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 165°;

10 5-[4-Benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 162°.

### Beispiel 3

15 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure und 1,2 Äquivalente Thionylchlorid werden 2 Stunden in Dichlormethan gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäurechlorid.  
20 Man überführt in wässriges Ammoniak, röhrt eine Stunde und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid.

25

### Beispiel 4

30 1 Äquivalent DMF und 1 Äquivalent Oxalylchlorid werden bei 0° in Acetonitril gelöst. Danach wird 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid zugegeben. Es wird eine Stunde nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionitril.

35 Beispiel 5

Analog zu den Beispielen 1 und 2 werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

5 6-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-hexansäure, F. 165°;

10 2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 150°;

15 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-2,2-dimethyl-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 130°;

20 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-2,2-dimethyl-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 126°;

25 5-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F. 179°;

30 5-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz F. 136°;

35 5-[4-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 118°;

40 2-[4-(4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-essigsäure, Ethanolaminsalz, F. 119°;

45 2-[4-(4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-essigsäure, F. 214.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I-I, 100 g des Nitrats und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg jedes Wirkstoffs.

10

**Beispiel B: Suppositorien**

15

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I-I, von 20g eines Nitrats mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg jedes Wirkstoffs.

20

**Beispiel C: Lösung**

25

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I-I, 1 g eines Nitrats, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung.

25

Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

30

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I-I, 500m g eines Nitrats mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

35

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I-I, 1 kg eines Nitrats, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat

wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg jedes Wirkstoffs enthält.

**Beispiel F: Dragees**

5

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10 **Beispiel G: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I-I und 2 kg eines Nitrats werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg jedes Wirkstoffs enthält.

15

**Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I-I und 1 kg eines Nitrats in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, 20 unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg jedes Wirkstoffs.

**Beispiel I: Inhalations-Spray**

25 Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I-I und 14 g eines Nitrats in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg jedes Wirkstoffs.

30

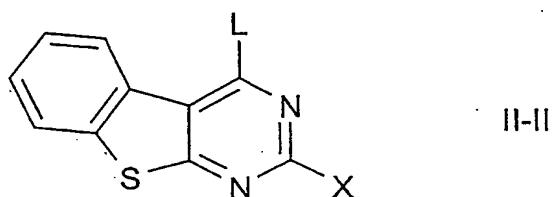
**Verbindungen der Formel I-II:**

Die Verbindungen der Formel I-II nach Anspruch 1 sowie deren Salze werden durch ein Verfahren hergestellt,

35

dadurch gekennzeichnet, daß man

5 a) eine Verbindung der Formel II-II

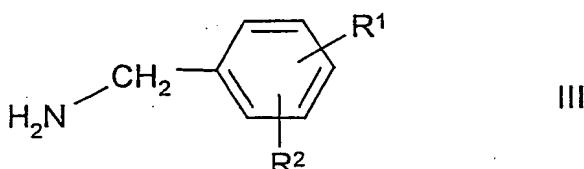


worin

20 X die angegebene Bedeutung hat,

25 und L Cl, Br, OH, SCH<sub>3</sub> oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

30 15 mit einer Verbindung der Formel III



worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebenen Bedeutungen haben,

25 umsetzt,

oder

30 b) 30 in einer Verbindung der Formel I-II einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man z.B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

35 35 und/oder daß man eine Verbindung der Formel I-II in eines ihrer Salze überführt.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I-II werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I-II verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

5 Vor- und nachstehend haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , X und L die bei den Formeln I-II, II-II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

10 A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen.  
In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl.

15 X bedeutet einen einfach durch  $R^7$  substituierten  $R^4$ -,  $R^5$ - oder  $R^6$ -Rest.  
 $R^4$  bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylenrest mit 1-10 C-Atomen, wobei der Alkylenrest vorzugsweise z.B. Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutyl, sek.-Butylen, Pentylen, 1-, 2- oder 3-Methylbutylen, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropylen, 1-Ethylpropylen, Hexylen, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentylen, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutylen, 1- oder 2-Ethylbutylen, 1-Ethyl-1-methylpropylen, 1-Ethyl-2-methylpropylen, 1,1,2- oder 1,2,2-Tri-methylpropylen, lineares oder verzweigtes Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen bedeutet.

20  $R^5$  bedeutet ferner z.B. But-2-en-yl en oder Hex-3-en-yl en.  
Ganz besonders bevorzugt ist Ethylen, Propylen oder Butylen.

25  $R^5$  bedeutet Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen, vorzugsweise z.B. Cyclopentylmethylen, Cyclohexylmethylen, Cyclohexylethylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen.  
 $R^5$  bedeutet auch Cycloalkyl mit vorzugsweise mit 5-7 C-Atomen.  
Cycloalkyl bedeutet z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

30  $R^6$  bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

35 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

5 Die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Hydroxy, Alkyl, F, Cl, Br oder I oder zusammen Alkylen, wie z.B. Propylen, Butylen oder Pentylen, ferner Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z.B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

10 Der Rest R<sup>7</sup> bedeutet vorzugsweise z.B. COOH, COOCH<sub>3</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CONH<sub>2</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub> oder CN.

15 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

20 15 Gegenstand der Erfindung sind insbesondere solche pharmazeutischen Formulierungen enthaltend ein Nitrat und mindestens eine Verbindung der Formel I-II, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ie ausgedrückt werden, die der Formel I-II entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I-II angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

25 25 in Ia X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>4</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;

30 30 in Ib R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O, X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>4</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;

35 35 in Ic R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,

5                    R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>    zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,  
                   X                    -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,  
                   5                    durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder  
                                      CN substituiertes R<sup>4</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl  
                                      bedeuten;

10                  in Id    R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>    jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder  
                         R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>    Hal,  
                         X                    zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  
                         -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder  
                         -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,  
                         X                    einfach durch R<sup>7</sup> substituiertes Alkylen mit 2-5 C-  
                         R<sup>7</sup>                    Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,  
                         A                    COOH oder COOA,  
                         Hal                    15                  Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
     F, Cl, Br oder I bedeuten;

20                  in Ie    R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>    jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder  
                         R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>    Hal,  
                         X                    zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  
                         -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder  
                         -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,  
                         X                    einfach durch R<sup>7</sup> substituiertes Alkylen mit 2-5 C-  
                         R<sup>7</sup>                    Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,  
                         A                    COOH oder COOA,  
                         Hal                    25                  Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
     F, Cl, Br oder I bedeuten.

30                  Gegenstand der Erfindung ist vorzugsweise eine Formulierung enthaltend  
                         4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
                         cyclohexancarbonsäure sowie dessen physiologisch unbedenklichen  
                         Salze und/oder Solvate und mindestens ein Nitrat.  
                         Bevorzugt ist neben der freien Säure das Ethanolaminsalz.

Bevorzugt sind Nitrate ausgewählt aus der Gruppe Pentaerythrityltetra-, Pentaerythrityltri-, Pentaerythrityl-, Pentaerythritylmononitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat.

5 Bevorzugt sind besonders Nitrate ausgewählt aus der Gruppe Penta-  
erythrityltetranitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat,  
ganz besonders bevorzugt ist Pentaerythrityltetranitrat.

10 Die Verbindungen der Formel I-II und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer  
Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden her-  
gestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-  
Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag,  
Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die  
15 für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann  
man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten  
Gebrauch machen.

20 In den Verbindungen der Formeln II-II oder III haben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X und  
n die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevor-  
zugten Bedeutungen.

25 Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese  
vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methyl-  
sulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl-  
oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

30 Die Verbindungen der Formel I-II können vorzugsweise erhalten werden,  
indem man Verbindungen der Formel II-II mit Verbindungen der Formel III  
umsetzt.

35 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden,  
so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort  
weiter zu den Verbindungen der Formel I-II umsetzt.  
Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II-II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

5 Verbindungen der Formel II-II können z.B. durch Umsetzung mit  $\text{POCl}_3$  aus den entsprechenden Hydroxypyrimidinen erhalten werden, die aus Thiophenderivaten und CN-substituierten Alkylencarbonsäureestern aufgebaut werden (Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)).

10 Die Darstellung der Hydroxypyrimidine erfolgt entweder durch Dehydrierung entsprechender Tetrahydrobenzthienopyrimidinverbindungen oder nach der für die Herstellung von Pyrimidinderivaten üblichen Cyclisierung von 2-Aminobenzthiophen-3-carbonsäure-derivaten mit Aldehyden oder Nitrilen (z.B. Houben Weyl E9b/2).

15 Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II-II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

20 Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

25 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, 30 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylglykolether (Methylglykolether oder Ethylglykolether), Ethylen-glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); 35

Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

5 Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I-II einen Rest X in einen anderen Rest X umzuwandeln, z.B. indem man einen Ester oder eine Cyangruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert.

10 Estergruppen können z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

15 Carbonsäuren können z.B. mit Thionylchlorid in die entsprechenden Carbonsäurechloride und diese in Carbonsäureamide umgewandelt werden. Durch Wasserabspaltung in bekannter Weise erhält man aus diesen Carbonitrile.

20 Eine Säure der Formel I-II kann mit einer Base in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

25 So kann die Säure der Formel I-II mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

30 Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanolamin.

35 Eine Säure der Formel I-II kann mit einer Base in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

35 So kann die Säure der Formel I-II mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, ins-

besondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanol-  
5 amin.

Andererseits kann eine Base der Formel I-II mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten  
10 Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren  
15 wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder  
20 Ethansulfonsäure, Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung  
25 der Verbindungen der Formel I-II verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I-II und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und mindestens ein Nitrat sowie  
30 enthaltend einen oder mehrere Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen geschieht insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei werden die Wirkstoffe zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.  
35

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen 5 Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, 10 Dragees, Kapseln, Pulver, Granulat, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, 15 Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert 20 sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine. Sie könne ferner als Nasensprays verabreicht werden.

Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro 25 Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der 30 Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung der 35 erfindungsgemäßen Formulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen

(CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V Hemmer und mindestens ein Prostaglandin oder ein Prostaglandin-derivat zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder  
10 Rechtsherzinsuffizienz

Die Bestandteile der neuen pharmazeutischen Zubereitung werden vorzugsweise kombiniert verabreicht. Sie können aber auch einzeln gleichzeitig oder aufeinanderfolgend verabreicht werden.  
15 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von  
(a) einer wirksamen Menge an 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,  
20 Ethanolaminsalz  
und  
(b) einer wirksamen Menge eines Nitrats.

25 Gegenstand der Erfindung ist insbesondere ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von  
(a) einer wirksamen Menge an 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,  
Ethanolaminsalz  
und  
30 (b) einer wirksamen Menge eines Nitrats,  
zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

35 Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate

Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz und des Nitrats gelöst oder in lyophylierter Form vorliegt.

5

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit

10

Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

15

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$

FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$

### Beispiel 1

20

3-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester [erhältlich durch Cyclisierung von 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydrobenzothiophen-3-carbonsäuremethylester mit 3-Cyanpropionsäuremethylester, Dehydrierung mit Schwefel und nachfolgender Chlorierung mit Phosphoroxichlorid/Dimethylamin] und 3-Chlor-4-methoxybenzylamin ("A") in N-Methylpyrrolidon werden 5 Stunden bei 110° gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester als farbloses Öl.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

30

mit 2-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-essigsäuremethylester 2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäuremethylester.

35

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 3-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester  
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-propionsäuremethylester.

5 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester  
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-buttersäuremethylester.

10 Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester  
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-buttersäuremethylester.

15 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 5-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
20 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-valeriansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

25 mit 5-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-valeriansäuremethylester.

30 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 7-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
35 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-heptansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

mit 7-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.

5 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 2-[4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohex-1-yl]-  
essigsäuremethylester

10 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

15 mit 2-[4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohex-1-yl]-  
essigsäuremethylester

2-[4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin

20 mit 3-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester  
3-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
propionsäuremethylester;

25 mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester  
4-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
buttersäuremethylester;

30 mit 5-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
5-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
valeriansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

35 mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
cyclohexancarbonsäuremethylester

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester

und durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

5 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester.

Beispiel 2

10 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester wird in Ethylenglycolmonomethylether gelöst und nach Zugabe von 32 %iger NaOH 5 Stunden bei 110° gerührt. Nach Zugabe von 20 %iger HCl wird mit Dichlormethan extrahiert. Durch Zugabe von Petrolether erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, F. 218°.

15 Die ausgefallenen Kristalle werden in Isopropanol gelöst und mit Ethanolamin versetzt. Nach Kristallisation erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanolaminsalz.

20 Analog erhält man die Verbindungen

25 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, F. 225°; Ethanolaminsalz F. 150°;

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F. 210°; Ethanolaminsalz F. 141°;

30 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Hydrochlorid, F. 245°.

Analog erhält man aus den unter Beispiel 1 aufgeführten Estern die nachstehenden Carbonsäuren:

2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure,

5       3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

10      5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

15      7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

20      7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

25      2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

30      2-[4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

35      3-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure,

40      4-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure,

45      5-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäure,

50      4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz, F. 167°;

55      4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz, F. 143°.

Beispiel 3

Eine Mischung von 1,5 g 4-(4-Chlorbenzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenylcarbonsäuremethylester ("B"), hergestellt durch Dehydrierung der entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydrobenzthieno-[2,3-d]-pyrimidinverbindung mit Schwefel und nachfolgender Chlorierung mit Phosphoroxichlorid /

5 Dimethylamin, und 1,5 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin in 20 ml N-Methyl-pyrrolidon wird 4 Stunden auf 110° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2,6 g 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäuremethylester, F. 203-204°.

10 Analog Beispiel 2 erhält man aus 1,2 g des Esters daraus 1,0 g 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Ethanolaminsalz F. 189-190°.

15 Analog Beispiel 1 erhält man aus "B" und 3,4-Methylendioxybenzylamin 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäuremethylester und daraus durch Esterhydrolyse 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Natriumsalz, F. >260°.

20 Analog erhält man die Verbindung 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure, Ethanolaminsalz, F. 130°; und

25 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure, Ethanolaminsalz, F. 202°.

#### Beispiel 4

30 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure und 1,2 Äquivalente Thionylchlorid werden 2 Stunden in Dichlormethan gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäurechlorid.

Man überführt in wässriges Ammoniak, röhrt eine Stunde und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid.

5      Beispiel 5

1 Äquivalent DMF und 1 Äquivalent Oxalylchlorid werden bei 0° in Acetonitril gelöst. Danach wird 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid zugegeben. Es wird eine Stunde nachgeröhrt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionitril.

15      Beispiel 6

Analog den Beispielen 1, 2 und 3 erhält man durch Umsetzung der entsprechenden Chlor-pyrimidinderivate mit 3,4-Ethylendioxybenzylamin die nachstehenden Carbonsäuren

20      4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

25      3-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

30      5-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

35      7-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

40      2-[4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

45      4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Zers. 220-230°;

5 4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Ethanolaminsalz, F. 252°;

4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure.

10 Analog erhält man durch Umsetzung mit 3,4-Dichlorbenzylamin die nachstehenden Verbindungen

15 4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

3-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

20 5-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 160°;

25 7-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

2-[4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

30 4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure,

35 4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure.

Analog erhält man durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-ethoxybenzylamin die nachstehenden Verbindungen

5        4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

10        3-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

15        5-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

20        7-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

25        2-[4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

30        4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

35        4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, F: 185-187°;

40        4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure.

Analog erhält man durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-isopropoxybenzylamin die nachstehenden Verbindungen

45        4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

50        3-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

- 79 -

5-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 130°;

5 7-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

10 2-[4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

15 4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

20 4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, F. 240-241°;

25 4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure.

30

35

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I-II, 100 g des Nitrats und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg jedes Wirkstoffs.

10

**Beispiel B: Suppositorien**

15

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I-II, von 20g eines Nitrats mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg jedes Wirkstoffs.

20

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I-II, 1 g eines Nitrats, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung.

25

Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

30

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I-II, 500mg eines Nitrats mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

35

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I-II, 1 kg eines Nitrats, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat

wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg jedes Wirkstoffs enthält.

**Beispiel F: Dragees**

5

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10 **Beispiel G: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I-II und 2 kg eines Nitrats werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg jedes Wirkstoffs enthält.

15

**Beispiel H: Ampullen**

20 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I-II und 1 kg eines Nitrats in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg jedes Wirkstoffs.

**Beispiel I: Inhalations-Spray**

25 Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I-II und 14 g eines Nitrats in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg jedes Wirkstoffs.

30

35

## Patentansprüche

1. Pharmazeutische Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I

5

10

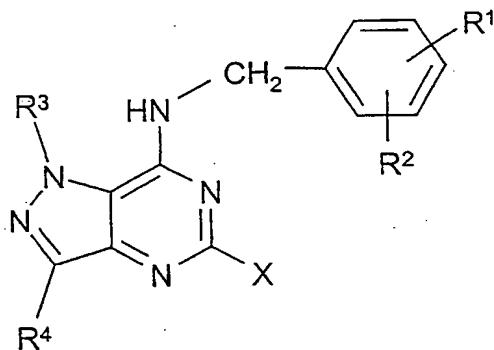
15

20

25

30

35



worin

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  
 $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-$  oder  
 $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,

$R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H oder A,

$X$  einfach durch  $R^8$  substituiertes  $R^5, R^6$  oder  $R^7$ ,

$R^5$  lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,  
 worin eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch  $-CH=CH-$

Gruppen, O, S oder SO ersetzt ersetzt sein können,

$R^6$  Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,

$R^7$  Phenyl oder Phenylmethyl,

$R^8$  COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub> oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder

Solvate und mindestens ein Nitrat zur Herstellung eines Arzneimittels

zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck,

congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmo-

5 naler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz und Leberzirrhose.

10 2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>5</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeutet.

15 3. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O, X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>5</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten.

20 4. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O, X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>5</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten.

25 5. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,  
 X einfach durch R<sup>8</sup> substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen,  
 Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,  
 R<sup>3</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 5 R<sup>4</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 R<sup>8</sup> COOH oder COOA,  
 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
 Hal F, Cl, Br oder I  
 bedeuten.

10

6. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend  
 mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder  
 Hal,

15 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,  
 R<sup>3</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 R<sup>4</sup> Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 X -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>-R<sup>8</sup>, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O ersetzt sein  
 20 kann, 4-R<sup>8</sup>-Cyclohexyl, 4-R<sup>8</sup>-Phenyl oder  
 4-(R<sup>8</sup>-Methyl)-phenyl,  
 R<sup>8</sup> COOH oder COOA  
 bedeuten.

25 7. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend  
 mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1  
 ausgewählt aus der Gruppe  
 (a) 5-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-  
 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-pentansäure;  
 30 (b) 4-[7-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-  
 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-benzoësäure;  
 (c) 4-[7-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-  
 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-buttersäure;  
 (d) 5-[7-(Benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-  
 35 pyrimidin-5-yl]-pentansäure;

(e) [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure.

5 8. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure, Ethanolaminsalz.

10 9. Pharmazeutische Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 8, worin das Nitrat ausgewählt ist aus der Gruppe Pentaerythrityltetra-, Pentaerythrityltri-, Pentaerythrityldi-, Pentaerythritylmononitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat.

15 10. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 9, worin das Nitrat Pentaerythrityltetranitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat bedeutet.

20 11. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, worin das Nitrat Pentaerythrityltetranitrat bedeutet.

25 12. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche enthaltend einen oder mehrere Träger- und/oder Hilfsstoffe.

13. Pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

30 14. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von  
(a) einer wirksamen Menge an [7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure, Ethanolaminsalz und  
(b) einer wirksamen Menge eines Nitrats.

35

15. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

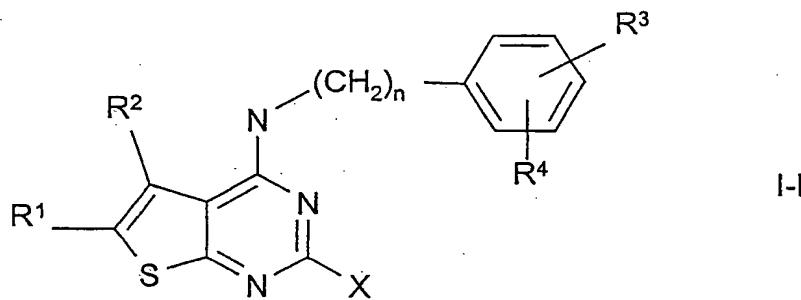
(a) einer wirksamen Menge an [7-(3-Chloro-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]-essigsäure, Ethanolaminsalz

5 und

(b) einer wirksamen Menge eines Nitrats, zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

10

16. Pharmazeutische Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I-I



worin

$\text{R}^1, \text{R}^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste  $\text{R}^1$  oder  $\text{R}^2$  immer  $\neq$  H ist,

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

$\text{R}^3, \text{R}^4$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

$\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$  oder  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,

$\text{X}$  einfach durch  $\text{R}^7$  substituiertes  $\text{R}^5$  oder  $\text{R}^6$ ,

$\text{R}^5$  lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,

worin eine oder zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch  $-\text{CH}=\text{CH}-$

Gruppen ersetzt sein können, oder

$-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_m-$ ,

$\text{R}^6$  Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen,

$\text{R}^7$   $\text{COOH}$ ,  $\text{COOA}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHA}$ ,  $\text{CON(A)}_2$  oder  $\text{CN}$ ,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2 und

n 0, 1, 2 oder 3

5 bedeuten,

und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder

Solvate und mindestens ein Nitrat zur Herstellung eines Arzneimittels  
zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck,

10 congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmo-  
naler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz,  
Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der

Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall,

15 Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer  
Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Nierenin-  
suffizienz und Leberzirrhose.

20 17. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 16, enthaltend  
mindestens eine Verbindung der Formel I-I gemäß Anspruch 16,  
worin

X durch COOH oder COOA substituiertes R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup> bedeutet.

25 18. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 16, enthaltend  
mindestens eine Verbindung der Formel I-I gemäß Anspruch 16,  
worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal,  
wobei mindestens einer der Reste R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> immer  
≠ H ist,

30 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,  
-O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,

X durch COOH oder COOA, substituiertes R<sup>5</sup> oder R<sup>6</sup>  
bedeuten.

19. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 16, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I-I gemäß Anspruch 16,

worin

5             $R^1, R^2$         jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  immer  $\neq$  H ist,

10            $R^3, R^4$         jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,  $R^3$  und  $R^4$  zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-$  oder  $-O-CH_2-CH_2-O$ ,

15           X            durch COOH oder COOA substituiertes  $R^5$  oder  $R^6$ , n            1 oder 2

bedeuten.

20. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 16, enthaltend

15           mindestens eine Verbindung der Formel I-I gemäß Anspruch 16, worin

20            $R^1, R^2$         jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  immer  $\neq$  H ist,

25            $R^1$  und  $R^2$         zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

25            $R^3, R^4$         jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,

30            $R^3$  und  $R^4$         zusammen auch  $-O-CH_2-O-$ ,

30           X            einfach durch  $R^7$  substituiertes  $R^5$ ,

35            $R^5$             lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, oder

$-C_6H_4-CH_2-$ ,

35            $R^7$             COOH oder COOA,

35           A            Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

35           Hal           F, Cl, Br oder I,

35           m            1 und

35           n            1 oder 2

bedeuten.

21. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 16, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I-I gemäß Anspruch 16, worin

|    |                 |   |
|----|-----------------|---|
| 5  | $R^1, R^2$      | jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal,<br>wobei einer der Reste $R^1$ oder $R^2$ immer $\neq$ H ist, |
| 10 | $R^1$ und $R^2$ | zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,   |
|    | $R^3, R^4$      | jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,   |
|    | $R^3$ und $R^4$ | zusammen auch $-O-CH_2-O-$ ,  |
| 15 | X               | einfach durch $R^7$ substituiertes $R^5$ ,  |
|    | $R^5$           | lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,<br>oder<br>$-C_6H_4-CH_2-$ ,                           |
| 20 | $R^7$           | COOH oder COOA,   |
|    | A               | Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen;   |
|    | Hal             | F, Cl, Br oder I,   |
|    | m               | 1 und   |
|    | n               | 1 oder 2  |
|    |                 | bedeuten.   |

22. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 16, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I-I gemäß Anspruch 16 ausgewählt aus der Gruppe

(a) 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

(b) 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;

(c) 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

(d) 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;

(e) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

- (f) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- (g) 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 5 (h) 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- (i) 2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure;
- 10 (k) 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure.

23. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 16, enthaltend 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz.

15 24. Pharmazeutische Formulierung nach den Ansprüchen 16 bis 23, worin das Nitrat ausgewählt ist aus der Gruppe Pentaerythryltetra-, Pentaerythryltri-, Pentaerythryldi-, Pentaerythrylmononitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat.

20 25. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 24, worin das Nitrat Pentaerythryltetranitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat bedeutet.

25 26. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 25, worin das Nitrat Pentaerythryltetranitrat bedeutet.

30 27. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche enthaltend einen oder mehrere Träger- und/oder Hilfsstoffe.

35 28. Pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 16 bis 27 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF),

chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

29. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

5 (a) einer wirksamen Menge an 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz und

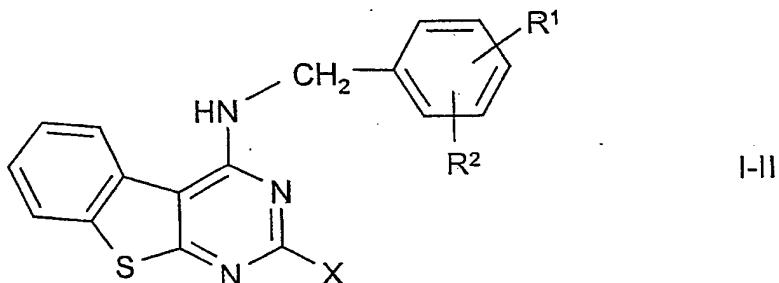
10 (b) einer wirksamen Menge eines Nitrats.

30. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz und

15 (b) einer wirksamen Menge eines Nitrats, zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

20 31. Pharmazeutische Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I-II



worin

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH oder Hal,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder

-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,

5                    X                einfach durch  $R^7$  substituiertes  $R^4$ ,  $R^5$  oder  $R^6$ ,  
R<sup>4</sup>                lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,  
                      worin eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch  $-CH=CH-$   
                      Gruppen ersetzt sein können,  
5                    R<sup>5</sup>               Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,  
R<sup>6</sup>                Phenyl oder Phenylmethyl,  
R<sup>7</sup>                COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub> oder CN,  
A                Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und  
10                Hal               F, Cl, Br oder I  
                      bedeuten,  
                      und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder  
                      Solvate und mindestens ein Nitrat zur Herstellung eines Arzneimittels  
15                zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck,  
                      congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmo-  
                      naler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz,  
                      Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der  
                      Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall,  
20                Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer  
                      Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Nierenin-  
                      suffizienz und Leberzirrhose.  
25                32. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 31, enthaltend  
                      mindestens eine Verbindung der Formel I-II gemäß Anspruch 31,  
                      worin  
                      X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN  
                      substituiertes  $R^4$ , Phenyl oder Phenylmethyl bedeutet.  
30                33. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 31, enthaltend  
                      mindestens eine Verbindung der Formel I-II gemäß Anspruch 31,  
                      worin  
                      R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  
35                 $-O-CH_2-O-$  oder  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,

X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>4</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten.

5 34. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 31, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I-II gemäß Anspruch 31, worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,

10 X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>4</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten.

15 35. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 31, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I-II gemäß Anspruch 31, worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,

20 X einfach durch R<sup>7</sup> substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,

R<sup>7</sup> COOH oder COOA,

25 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten.

36. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 31, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I-II gemäß Anspruch 31, worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,

30

35

X einfach durch R<sup>7</sup> substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,  
R<sup>7</sup> COOH oder COOA,  
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
5 Hal F, Cl, Br oder I  
bedeuten.

37. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 31, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I-II gemäß Anspruch 31  
10 ausgewählt aus der Gruppe  
(a) 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;  
(b) 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;  
15 (c) 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;  
(d) 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;  
20 (e) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;  
(f) 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure;  
(g) 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;  
25 (h) 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure;  
(i) 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure;  
30 (j) 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure.

38. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 31, enthaltend mindestens 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz.

39. Pharmazeutische Formulierung nach den Ansprüchen 31 bis 38, worin das Nitrat ausgewählt ist aus der Gruppe Pentaerythrityltetra-, Pentaerythrityltri-, Pentaerythrityldi-, Pentaerythritylmononitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat.  
5
40. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 39, worin das Nitrat Pentaerythrityltetranitrat, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat bedeutet.
- 10 41. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 40, worin das Nitrat Pentaerythrityltetranitrat bedeutet.
42. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche enthaltend einen oder mehrere Träger- und/oder Hilfsstoffe.  
15
43. Pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 31 bis 42 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.  
20

25

- 30

35

ERROR: undefinedfilename  
OFFENDING COMMAND: file

STACK:

/ColorRendering  
/DefaultColorRenderingRE600  
true

This Page Blank (uspto)